

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1956

THÈSE

368
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Elie, Lily CHAYO

Né le 22 Août 1930 à SETIF (Constantine)

présentée et soutenue publiquement le

**PREMIER BILAN THÉRAPEUTIQUE
DE LA PREDNISONE
EN RHUMATOLOGIE**

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VI

1956

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1956

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Elie, Lily CHAYO

Né le 22 août 1930 à Setif (Constantine)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

PREMIER BILAN THERAPEUTIQUE

DE LA PREDNISONE

EN RHUMATOLOGIE

--:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1956.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
Cliniques Chirur.	(Hôtel-Dieu) BROCC
	(Broussais) G.d'ALLAINES
	(Salpêtrière) MOULONGUET
	(Cochin) QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	(MERLE d'AU- BIGNÉ)
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie	FÈVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	(PETIT- DUTAILLIS)
	LELONG
Clinique de Puériculture	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	BARIETY
	J. BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Cliniques Médicales	
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOLLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie (CABROL
(DEBEYRE
(DELMAS
(OLIVIER G.
(Melle GAU-
(THIER V.
Ana. Path. (BUSSER
(GOUYGOU
(CHRISTOL
Bactério- }
logie } (NEVOT
Biol. méd. (BOURLIERE
(ETTORI
Chimie méd. (POLONOVSKI J
(DUPERRAT
Dermato-syphil. TUCHMANN
Embryologie (BULLIARD
(COUJARD
Histologie (N...
(CORNET
Hydrologie (BOYER
(DEPARIS
Hygiène (BASTIN
(DEROBERTE
Mal.infect. (GAULTIER
(HADENGUE
Médecine }
légale et } (DAVID
du Trav.) (LHERMITTE
Neurochir. (GRASSET
(LE LORIER
Neurologie (LEPAGE
(MERGER
(MORIN
(RAVINA
(ROBEY
Obstétrique (BREGEAT
(DESVIGNES
(JUDET
(AUBRY
(MADURO
Ophtalmo- }
logie } (BRUMPT
(CHABAUD
Orthopédie (ABOULKER
(BARCAT
Oto-rhino- }
laryngo.) (BAUMANN
(CAUCHOIX
Parasito. (BARCAT
Parasito.col. (BAUMANN
(CAUCHOIX
Pat. chir. (CAUCHOIX

MM.

(DUBOST
(FAUREL
(FLABEAU
(GERMAIN
(GOSSET
(LAURENCE
Pat.Chir. (LORTAT-JACOB
(MATHEY
(OLIVIER(CI)
(POILLEUX
(THOMERET
(VERNE(J M)
(MAURICE
Pat.expé (LOEPER
riment. (BOUVIER
(BOUDIN
(BRICAIRE
(BRISSAUD
(CASTAIGNE
(CONTE
(DEROT
Pat.méd. (DOMART
(LAMOTTE
(LAROCHÉ
(MACREZ
(MILLIEZ
(PEQUIGNOT
(PERRAULT
(RAMBERT
(ROYER
(THIEFFRY
(TURIAF
(WOLFRAMM
(JOSEPH
Pédiatrie (POLONOVSKI CI.
(MOZZICONACCI
(Melle LEVY
Pharmacol. (CHEYMOL
(BARGETON
Physiol. (DEJOURS
(PARROT
(DJOURNO
Physique (GOUGEROT
médicale (KREIS
Pneum.phthis.

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
	{ PICHOT		{ CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	{ HUGUIER		{ BROUET
	{ LEGER		{ DREYFUS
Clinique chir.	PADOVANI		{ FAUVERT
	{ ROUX	Clinique mël.	{ HAGUENAU
	{ RUDLER		{ HAMBURGER
	{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique } { ECALLE			{ MARCHAL
obstët. } { MAYER			{ SOULIE
Clinique } { OFFRET			
ophtal } { RENARD			

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

Avec le grand amour que je
leur porte et à qui je
dois tout.

A ma Femme et à mon Fils, Michel.

A ma grande Famille,

A mes Amis,

A tous les Professeurs qui ont guidé
ma vie universitaire.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur de GENNES,

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre respectueu-
se reconnaissance.

PREMIER BILAN THERAPEUTIQUE
DE LA PREDNISONNE EN RHUMATOLOGIE

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

Lorsqu'en 1949 furent connus les premiers résultats obtenus par HECHT et ses collaborateurs avec la cortisone dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive, jusque là au-dessus des ressources de la thérapeutique, on peut dire qu'une étape décisive était franchie en rhumatologie.

Par la suite, les expériences cliniques étendues et utilisant la cortisone et l'ACTH vinrent confirmer la valeur de cette découverte.

Et cependant, chimistes, biologistes, physiologistes, cliniciens, n'en restèrent pas là, et continuèrent leurs recherches dans ce même sens, comme si la corticothérapie telle qu'elle était réalisée par la cortisone et l'ACTH n'était pas encore pleinement satisfaisante.

Ce n'est pas une insuffisance d'efficacité que l'on reprochait aux deux corticostéroïdes, mais plutôt des incidents thérapeutiques, liés à leur extrême activité, au principe même de la thérapeutique. Il est bien évident qu'en créant de toutes pièces un hypercorticisme artificiel, pro-

voqué, on entraînait également avec lui les perturbations humorales et en particulier hydriques et électrolytiques, et aussi les troubles du métabolisme glucidique et protéique, les anomalies hématologiques, endocriniennes aussi, qui se rattachent à ce tableau de Cushing qu'est l'excès d'hormones corticoïdes et corticotropes circulantes.

Il s'agissait donc d'assurer ce même but anti-inflammatoire et anti-rhumatismal sans entraîner en même temps les complications liées à l'état particulier ainsi provoqué par l'hormonothérapie cortico-surrénale. Les recherches aboutirent à la synthèse de l'hydrocortisone, qui, selon les propres termes de Monsieur le Professeur L. de GENNES, " a pu paraître un moment représenter le point final des recherches concernant la chimie des hormones gluco-corticoïdes du cortex surrénal."

Et voici que, ces derniers mois, un nouveau groupe d'hormones d'activité nettement supérieure et à celle de la cortisone et de l'ACTH, et à celle de l'hydrocortisone, vient démontrer que rien n'est jamais terminé en matière de thérapeutique, et qu'un produit qui paraît non seulement réaliser un progrès énorme sur ceux qui l'ont précédé, mais qui semble satisfaire à toutes les aspirations, peut d'un jour à l'autre, pour employer un terme moderne, "être surclassé".

C'est ce qui vient de se produire avec la prednisone, que les auteurs américains utilisent depuis un peu plus d'un an dans différentes indications, mais surtout en rhumatologie, et qu'à son tour de GENNES a appliquée à une quinzaine de malades. Cette dernière statistique, nous l'avons consul-

tée de très près, sachant combien il faut être prudent dans les transpositions de résultats d'un pays à l'autre.

En nous basant sur l'expérience américaine, aujourd'hui importante, et sur les essais français, nous pensons que nous sommes maintenant en mesure de dresser un premier bilan de l'utilisation de la prednisone en rhumatologie.

Le problème offre en effet une très grosse importance pratique. Les indications et les résultats de la cortisone et de l'ACTH ont bouleversé le pronostic des polyarthrites évolutives et de maintes autres formes d'arthralgies. Mais demeure toujours le risque, qui fait que ces stéroïdes ne sont employés qu'en dernier recours, car il faut une surveillance médicale et biologique très stricte, si l'on ne veut pas s'exposer à de gros dangers.

Disons tout de suite qu'avec la prednisone, ces dangers, les mêmes, ou d'autres, ne sont pas écartés, et déjà des séries d'observations ont souligné certains accidents survenus après emploi du produit. Il s'agit de préciser, dans une étude minutieuse, si ces accidents sont l'inévitable rançon des premières expériences thérapeutiques, toujours hasardeuses quelle qu'ait été la préparation expérimentale et in vitro d'un produit, et si vraiment ce sont là risques inhérents au mode d'administration et à la posologie mêmes du médicament, c'est-à-dire des risques inéluctables.

Nous allons voir qu'il s'agit, avec la prednisone, synthétisée en même temps que la prednisomene, d'un corps chimiquement

apparenté à la cortisone et à l'hydrocortisone. On en attend du nouveau cependant par une certaine modification de structure chimique qui accroît l'activité anti-inflammatoire, et aussi l'activité gluco-corticoïde, en diminuant l'effet sur le système lymphoïde, et aussi sur l'équilibre hydro-électrolytique.

Dans sa première série, de GENNES a souligné le fait qu'aucun malade n'a présenté d'accidents oedémateux ni hypertensifs. BOLLET et ses collaborateurs ont mis en garde contre un effet connu des corticostéroïdes et qui est l'apparition ou l'aggravation d'ulcères peptiques. Ici, encore, on peut admettre qu'avec une meilleure expérience, on arrivera à limiter ou même totalement à exclure les incidents et les accidents d'une thérapeutique qui, par ailleurs, compte déjà bien des succès et supporte, à son avantage semble-t-il, dans certains cas, la comparaison avec la cortisone et l'ACTH, en particulier précisément en ce qui concerne leur tolérance respective.

Ce sont surtout les auteurs américains qui ont souligné les incidents thérapeutiques qui limitaient l'emploi de la cortisone et de l'hydrocortisone, utilisées surtout dans des affections chroniques, telles que l'arthrite rhumatismale, et qui de ce fait devaient être administrées de façon prolongée, voire quasi-permanente. Et comme plusieurs des activités biologiques des hormones corticosurrénales peuvent être modifiées sélectivement par des modifications chimiques de leur structure, on comprend que ce soit surtout les chimistes qui aient poursuivi leurs recherches, pour aboutir actuellement à la prednisolone et surtout à la prednisone, dont nous propo-

sons d'étudier ici les caractéristiques et la valeur pratique.

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi et adopté le plan de travail suivant :

- après une étude chimique du nouveau corticostéroïde, en fonction des formules des stéroïdes précédents, cortisone et hydrocortisone, nous verrons les propriétés pharmacologiques du produit, action sur les éosinophiles, dont le nombre diminue comme dans l'épreuve de Thorn, action sur le métabolisme glucidique, sur les électrolytes plasmatiques, action sur le thymus, sur l'animal surrénalectomisé ; enfin toxicité ;
- nous passerons à l'étude du mode d'action de la prednisone en ce qu'elle diffère et en ce qu'elle a d'analogue avec la cortisone et l'hydrocortisone ;
- enfin, ce seront les applications thérapeutiques et les résultats qui seront envisagés, mode d'administration et posologie, indications, conduite du traitement, résultats, et aussi incidents thérapeutiques.

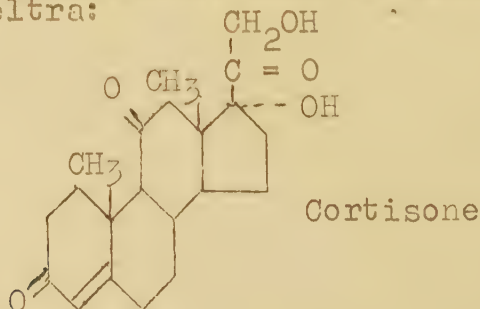
- II -

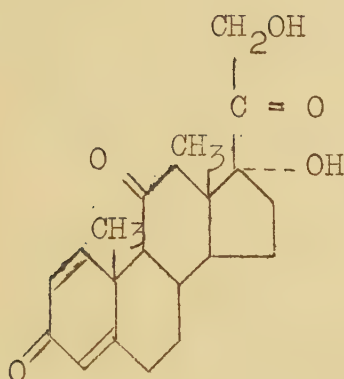
ETUDE CHIMIQUE

—:—

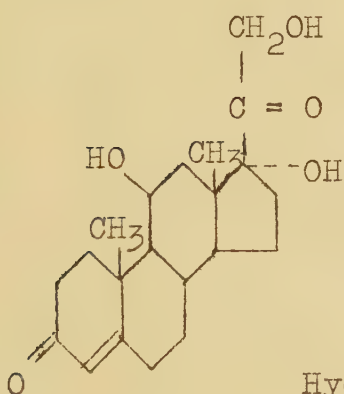
Entre la cortisone de HENCH et collaborateurs, proposée en 1949, et la prednisone de SCHERING, qui date de fin 1954, on peut dire que les recherches n'ont pas cessé dans le domaine de la chimie des corticostéroïdes, le relais à retenir étant l'hydrocortisone de 1952.

Plus éloquentes que tous les commentaires, seront les formules de ces divers corps. La cortisone est le nom du corps 11-déhydro-17-hydroxycorticostérone ; l'hydrocortisone, qui a marqué sur elle un net progrès, est la 17-hydroxycorticostérone. Quant à la prednisone, c'est la Δ^1 -déhydrocortisone, dite encore métacortandracine, et dans la spécialité américaine Deltra:





Prednisone



Hydrocortisone

La prednisone, d'abord appelée métacortandracine, est un stéroïde produit par la déhydrogénation en positions I et II du noyau de la cortisone. C'est en formule la delta 1,4-pregnadiène-17 alpha,21-diol-3, 11,20-trione (MARGOLIS).

Il n'a donc fallu qu'une très minime modification de la formule de la cortisone pour obtenir des substances très voisines de l'hormone-mère, mais qui cependant al-

laient se montrer dotées d'une activité anti-inflammatoire, anti-rhumatismale, nettement supérieure à elle. La seule adjonction d'une double liaison entre le carbone 1 et 2 du premier noyau benzénique du squelette stéroïdique différencie la prednisone de la cortisone, et la prednisolone de l'hydrocortisone (de GENIES).

Sur le plan de l'activité clinique, sur celui de l'activité pharmacologique et physiologique, en particulier en ce qui concerne le retentissement sur certains métabolismes, cortisone et prednisone vont montrer, nous allons le voir, de profondes différences, et cependant des rapports d'activité pouvant aller, selon les maladies traités, et selon les auteurs qui ont pratiqué les expériences cliniques sur lesquelles nous allons nous baser, de 1:2,5 à 1:4,6.

III

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

:-

C'est avant tout par une action métabolique que tout corticostéroïde va rendre compte de ses effets, qu'il s'agisse de ses propriétés thérapeutiques, ou des incidents qu'il provoque. La prednisone n'échappe pas à cette règle, et nous allons donc en premier envisager ses effets métaboliques, en ce qui concerne en particulier le métabolisme hydro-électrolytique, le métabolisme glucidique, et ensuite les effets sur la formule sanguine et l'éosinophilie.

On sait qu'un des inconvénients majeurs de la corticosurrénalo-thérapie est la rétention de sel et d'eau qui détermine chez les malades traités des oedèmes, des surcharges, des épanchements des séreuses. Les auteurs américains, de GENNES en France, ont souligné l'absence de rétention sodique chez les sujets traités par la prednisone ; la réabsorption tubulaire de l'eau se fait donc normalement. On a même noté, en début de traitement, une diurèse sodique et hydrique augmentée, ce qui s'expliquerait par une élévation de la filtration glomérulaire sans modification de la réabsorption tubulaire. Ainsi l'organisme est à même d'excréter des quantités accrues d'eau et de sodium, au lieu

d'en retenir. De GENNES dit avoir noté ce phénomène avec prédilection chez les malades présentant des signes de souffrance cardiaque, c'est-à-dire ceux chez qui, précisément, une rétention hydrosodique est à attendre, et à redouter particulièrement.

Ainsi, la prednisone ne paraît pas modifier le métabolisme sodique comme le fait le plus souvent la cortisone, alors même qu'elle ne déclenche pas d'accidents cliniques.

Il semble en être de même pour le métabolisme du potassium bien que certains auteurs étrangers aient signalé une augmentation de l'élimination urinaire de potassium, surtout lorsque les doses de prednisone sont élevées. Pour de GENNES, pour SELDIN, cette augmentation de l'élimination urinaire de potassium pourrait s'expliquer non pas tant par une action rénale de l'hormone sur le rein et sur son élimination potassique, mais bien plutôt par une libération de l'ion potassium à partir du milieu intra-cellulaire, par suite du catabolisme azoté tissulaire qui accompagne le début du traitement. Car on a, en effet, établi un parallélisme entre le catabolisme azoté et l'hyperkaliurie, augmentés tous deux aux premières doses de prednisone, pour diminuer ensuite.

Les chercheurs américains sont absolument catégoriques sur ce point, et cela parce que la prednisone n'agit absolument pas sur la fonction tubulaire du rein. Ces auteurs vont jusqu'à penser que si l'œdème survient néanmoins chez le malade traité, l'hormone n'est pas en cause, mais probablement une atteinte cardiaque ou rénale qu'il y a lieu de rechercher. De GENNES est plus prudent et attend, pour

se prononcer aussi affirmativement, des expériences ultérieures.

Il n'en reste pas moins que l'absence d'action de la prednisone sur le métabolisme sodique est établie par le fait que les malades traités par la nouvelle hormone n'ont plus à être soumis au régime désodé, comme c'est le cas au cours de la corticothérapie classique. La perte potassique doit, selon certains auteurs, être compensée par l'administration supplémentaire de cet ion, alors que selon d'autres, l'enrichissement du régime en particulier en protides, doit suffire à compenser les pertes.

Sur le métabolisme hydrocarboné, si profondément perturbé chez les malades cortisonés, la prednisone agit également, dans le sens de l'hydrocortisone, c'est-à-dire en donnant une courbe de glycémie provoquée de type diabétique, alors que les diabétiques voient leurs besoins insuliniques augmenter. Chez un malade de de GENNES cependant, malgré une glycosurie antérieure, les courbes n'ont pas été modifiées.

Quant au métabolisme calcique, il est possible que la prednisone agisse dans le même sens que la cortisone, en provoquant parfois des ostéoporoses, voire des fractures pathologiques, accidents qui doivent être prévenus par l'administration d'oestrogènes et d'androgènes.

Sur le tableau hématologique, la nouvelle hormone va agir tout d'abord sur le taux des éosinophiles, qui permet de mesurer le potentiel d'activité comparativement à celui de la cortisone. La chute du nombre des éosinophiles circulants traduit en ef-

fet l'action de l'hormone sur l'activité du système hypophyso-surrénal. Le test de Thorn a permis d'établir que la prednisone était trois ou quatre fois plus active sur la chute des éosinophiles, que la cortisone ou l'hydrocortisone. Sur l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes, la prednisone ne paraît pas agir de façon constante, puisque les taux en sont soit abaissés, soit non modifiés. A la suppression de l'hormone ces taux ont pu remonter mais non de façon constante.

A la suite de PEARSON, différents auteurs ont constaté que l'administration de prednisone entraînait une involution du tissu lymphoïde, et en premier lieu du thymus chez l'animal. Cette action a été utilisée en clinique dans le traitement de tumeurs lymphatiques, de leucémies. La masse totale du tissu lymphoïde chez l'animal varie en raison inverse de l'activité corticosurrénale, le thymus paraissant plus sensible que la rate et les ganglions lymphatiques aux stéroïdes oxygénés en II (PESTEL). Ici encore, en comparant cet effet de la prednisone à ceux de la cortisone et de l'hydrocortisone, l'activité de la première paraît triple ou quadruple de celle des deux dernières.

En clinique, on verra disparaître les lymphocytes du sang circulant, et augmenter les polynucléaires, et cela dans des proportions beaucoup plus accusées qu'avec les autres corticostéroïdes. Le taux total leucocytaire, les valeurs de l'hématocrite, seront peu modifiés.

Enfin, expérimentalement, la prednisone paraît maintenir plus longtemps en survie l'animal surrénalectomisé, que ne le font la cortisone et l'hydrocortisone : nouvelle

preuve d'une supériorité d'action de la nouvelle hormone, puisque celle-ci a un effet comparable à celui de la désoxycorticostérone. (CAVALLERO et SALA).

°°°

Dans l'étude thérapeutique d'un corps nouveau, deux points sont à envisager :

- d'une part, l'amplitude et la nature de son activité, ce que nous venons d'examiner ;
- d'autre part, sa toxicité, sa tolérance, ce que nous allons maintenant voir.

Expérimentalement, la prednisone possède une toxicité très faible sur le rat, la souris, le cobaye. L'animal supporte des doses de plusieurs grammes par kilogramme de poids du corps, administrées par voie buccale.

Du point de vue hémato-toxique, nous avons déjà dit qu'il y avait suppression des lymphocytes circulants, augmentation des polynucléaires, et cela dans des proportions beaucoup plus accusées avec la prednisone qu'avec la cortisone et l'hydrocortisone. L'hématocrite, le taux leucocytaire sont pratiquement inchangés. Mais la croissance normale de la rate se montre enrayée, et le thymus subit une involu-tion profonde. Cela aussi dans des proportions beaucoup plus vastes qu'avec la cortisone et l'hydrocortisone.

Nous aurons à revenir sur les incidents toxiques susceptibles de survenir en clinique humaine au cours du traitement par la prednisone, incidents qui tiennent da-

vantage au fait que la nouvelle hormone s'adressant à des affections chroniques doit être poursuivie longtemps, comme la cortisone, plutôt qu'à des propriétés vraiment nocives du corps hormonal utilisé.

-:-

- IV -

MODE D'ACTION

-:-

Chez le malade traité par prednisone, nous retrouvons évidemment les modifications notées expérimentalement dans l'étude pharmacologique de la nouvelle hormone. Dans leur expression extrême, ces modifications constitueront les incidents et accidents thérapeutiques provoqués par le corticostéroïde.

La prednisone est utilisée pour son action anti-inflammatoire qui est remarquable aux doses utilisées en clinique, c'est-à-dire aux doses non toxiques, ne provoquant pas de rétention hydrosaline. Cet effet anti-inflammatoire a été constaté par le fait que des malades soumis pendant longtemps à la cortisone et à l'ACTH, et devenus de ce fait exempts de manifestations inflammatoires, n'ont pas vu celles-ci reparaître lorsqu'aux deux hormones cortico-surrénales on a substitué le nouveau glucostéroïde. La conséquence en a été, et ce qui précède pouvait le faire prévoir, qu'en l'absence de retentissement métabolique, les malades peuvent être traités sans être soumis à une restriction saline aussi stricte que celle nécessitée par la cortisone ;

l'alimentation des malades traités en est ainsi améliorée.

Le pouvoir catabolique vis-à-vis des protéines tissulaires, pouvoir qui apparaît surtout dans les premiers jours du traitement et qui est loin d'être constant, car BUNIM entre autres a constaté une augmentation de la protéinémie, avec diminution de la globulinémie, et élévation de la cholestérolémie, n'est donc pas la base essentielle de l'activité du nouveau stéroïde. Celui-ci paraît avoir une action stimulante sur la série rouge, avec élévation de l'hémoglobinémie.

C'est sur le plan endocrinien, hypophyso-corticosurrénalien, que l'hormone va agir, comme le font la cortisone, l'hydrocortisone, l'ACTH. L'étude du comportement de l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes a permis de constater, en effet, (P.H. FORSHAM, KUPPERMAN, CHRISTY) que la prednisone freinait de façon importante l'activité hypophysaire. A cet égard, elle est, chez l'homme, le triple de celle de l'hydrocortisone. Ce que FORSHAM a constaté chez le sujet normal, KUPPERMAN l'a retrouvé chez des malades présentant du virilisme corticosurrénal, de même que CHRISTY pour qui la prednisone est du point de vue freinateur hypophysaire, trois à cinq fois plus active que l'hydrocortisone.

La fonction thyroïdienne est, elle aussi, freinée par la prednisone, comme l'a montré récemment SHERER, la glande fixant moins d'iode radio-actif, l'iodémie s'abaissant. Puisque la prednisone agit en freinant l'activité hypophysaire, il est bien évident que la sécrétion hypophysaire sera diminuée, et que devant une chute des hor-

mones hypophysaires corticotropes, thyroïdiques, gonadotropes, les glandes endocrines seront à leur tour secondairement ralenties dans leurs activités propres.

— : —

- V -

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES
ET RESULTATS

-:-

Dans notre étude, nous n'envisageons que les indications rhumatologiques de la prednisone. Car c'est dans ce domaine surtout, à côté de l'hématologie, que le nouveau corticostéroïde occupe une place importante, par la valeur des résultats obtenus, par le nombre des malades déjà traités, et aussi par le nombre des auteurs qui ont essayé le nouveau stéroïde.

L'activité anti-inflammatoire de la prednisone désignait en effet celle-ci pour cette indication particulière, activité supérieure de beaucoup à celle de l'hydrocortisone, et qui autorise à abaisser les doses à 30 ou 40 mg par jour pour la période d'attaque, puis à 10 ou 20 mg comme dose d'entretien.

Disons tout de suite, pour ne plus y revenir, qu'il existe en dehors de la rhumatologie, des indications secondaires de la prednisone, nullement négligeables d'ailleurs, et susceptibles de prendre sous peu un développement et de l'importance difficiles à prévoir.

Ce sont surtout :

- l'asthme, dyspnées asthmatiques, mais aussi emphysèmes, et même sclérose pulmonaire et poumon cardiaque ;
- divers états endocriniens, virilisme d'origine corticosurrénale, états d'hyperactivité hypophysaire, peut-être maladie d'Addison, enfin hyperthyroïdies ;
- les hémopathies : ISCH WALL a obtenu des résultats encourageants dans la leucose lymphoïde chronique, STEVENSON a traité des purpuras thrombocytopéniques idiopathiques, GELLHORN a obtenu des rémissions dans des leucoses aiguës, dans des lymphosarcomes ;
- les néphroses lipoïdiques, dont peu de cas ont encore été publiés ;
- les collagénoses, lupus érythémateux disséminé aigu, périartérite noueuse, dermatomyosite ;
- enfin, certaines dermatoses, dont quelques-unes ont été traitées localement, mais surtout par voie orale, érythrodermies, urticaires, psoriasis, érythème polymorphe, sclérodermies enfin.

o°o

Mode d'administration et posologie.-

Dans les diverses formes d'arthrite rhumatismale d'évolution chronique, DORRICK a traité 15 malades atteints depuis plus de deux ans, et parfois depuis vingt cinq ans, par des doses ne dépassant jamais 40 mg par jour, sauf dans un cas où elles furent élevées à 50 puis 60 mg enfin 100 mg par jour pendant sept jours, puis progressive-

ment descendues ensuite. La dose moyenne a toujours été de l'ordre de 30 mg par jour pendant quatre ou cinq jours, ou davantage, jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit nettement obtenue, puis la dose a été diminuée par paliers de 5 mg pour atteindre la dose d'entretien, qui, selon les sujets, varie entre 5 et 20 mg par jour. Pour passer de la dose d'attaque efficace à la dose d'entretien, il faut compter en moyenne de 10 à 14 jours. Les auteurs américains, pour qui le facteur psychique occupe une place importante dans les résultats thérapeutiques, n'avertissent jamais leurs malades des réductions ou modifications posologiques, et utilisent des "placebos" de même apparence, quelle qu'en soit la véritable teneur. Quel que soit le traitement, le malade reçoit quatre pilules par jour.

Au début, DORDICK a administré la dose en trois prises quotidiennes, puis il a constaté que les résultats étaient supérieurs lorsque la dose globale était fractionnée en quatre prises avant les repas, à 9 heures, 13 heures, 17 et 21 heures. Selon le comportement individuel, les doses peuvent être données à six heures d'intervalle, ou davantage, au moment où les symptômes sont au maximum de leur intensité.

BOLAND adopte, lui aussi, les quatre prises quotidiennes au moment des repas et au coucher, doses ajustées pour chaque cas particulier par de petites augmentations ou diminutions de 1,25 mg à 2,50 mg; naturellement, la prednisone a été administrée seule, à l'exclusion de tout autre médicament, salicylates et autres analgésiques, potassium, et autres diurétiques, injections intra-articulaires d'hydrocorti-

sone, etc... Un gel d'hydroxyde d'aluminium, avec trisilicate de magnésium, a été donné systématiquement, un ou deux comprimés à chaque prise de prednisone, étant donné la fréquence des manifestations digestives observées chez les malades traités. Au début de ses essais, BOLAND n'a fait aucune prescription diététique ; en particulier pas de restriction sodique et calorique, sauf chez les obèses.

Par la suite, devant la fréquence des complications d'ordre digestif, des mesures diététiques ont été indispensables, et se sont en effet montrées efficaces dans la prévention des incidents de cet ordre.

Dans la grande majorité des cas, BOLAND a pu recourir au traitement ambulatoire, n'hospitalisant pour le début du traitement que cinq malades dont les symptômes articulaires s'opposaient à des déplacements.

°°°

Passons maintenant aux indications et aux résultats de la prednisone, ces derniers étant surtout estimés par rapport à ceux de la cortisone et de l'hydrocortisone.

Parallèlement aux constatations expérimentales, les rhumatologues ont acquis très rapidement, et de façon quasi-unanime, l'opinion selon laquelle la prednisone avait une action anti-inflammatoire supérieure à celle de l'hydrocortisone.

La statistique française exposée par de GENNES et qui groupe soixante et un cas de polyarthrite chronique évolutive traités dans différents services hospitaliers,

a donné des résultats encourageants. Dans 45 pour 100 des cas, en effet, la prednisone a assuré une nouvelle amélioration sur celle acquise par la cortisone ou l'hydrocortisone. Dans 47 pour 100 des cas, l'effet du nouveau cortico-stéroïde a été identique à celui des hormones précédentes. Ce n'est que chez 8 pour 100 des malades que les résultats obtenus avec la prednisone ont été inférieurs à ceux de la cortisone et de l'hydrocortisone, voire de l'ACTH.

DORDICK et GLUCK ont traité quinze malades atteints de polyarthrite chronique évolutive par le nouveau stéroïde en estimant les résultats selon des critères établis par l'American Rheumatism Association : rémission totale, ou degré I, grosse amélioration sans guérison, ou degré II, amélioration minime, ou degré III. Pour établir ces degrés, on a dû apprécier les points suivants :

- a) diminution ou disparition de l'œdème articulaire ;
- b) modifications de la mobilité articulaire ;
- c) diminution ou disparition de la chaleur, de la rougeur, de la sensibilité locales.

En ce qui concerne l'amélioration fonctionnelle, on a dû compter avec les possibilités du malade de s'habiller, de s'alimenter, les améliorations de la marche, de la capacité de saisir un objet. On a également fait place aux sensations subjectives de mieux-être et d'euphorie.

Les malades soumis à la prednisone ont tous bénéficié d'un effet anti-inflamma-

toire et anti-rhumatismal, ces deux influences ne pouvant être distinguées l'une de l'autre au moment-même. On peut dire que dans huit cas, la réponse fut du degré I : rémission complète ; dans quatre cas, une grande amélioration, soit une réponse du type II. En ce qui concerne la récupération fonctionnelle, celle-ci est redevenue totale ou presque normale dans huit cas.

L'amélioration clinique suit une évolution assez constante et caractéristique. Dans les premières 24 heures de traitement, le malade se plaint moins, et constate la disparition de la douleur articulaire spontanée, la raideur articulaire ou musculaire diminue, en particulier au réveil le matin ; le malade éprouve une sensation de bien-être. En quelques jours, la douleur et la raideur musculaires et articulaires ont disparu. A ce moment, il se produit une amélioration fonctionnelle, le malade n'éprouve plus de gêne ou de douleur pour s'habiller, se laver, manger. La marche a été améliorée dans 7 cas sur 12, et dans trois cas, on a pu supprimer les mesures orthopédiques à la fin de la deuxième semaine.

Objectivement, et en adoptant des représentations arbitraires du gonflement articulaire, de la sensibilité locale, de la douleur à la mobilisation, en adoptant des degrés de 1 à 4, DORDICK a pu établir des index antirhumatismaux comparatifs chez ses malades. Pour obtenir les effets cliniques maximum, les doses d'entretien de la cortisone et de la prednisone ont donné des rapports allant de 3 pour 1 à 10 pour 1, en moyenne 6 pour 1. Les rapports entre doses d'entretien d'hydrocortisone et de prednisone ont été de 2,6 pour 1 à 8 pour 1

avec une moyenne de 4,3 pour 1, toujours pour l'obtention des effets cliniques maximum.

La cessation brusque de la prednisone après un traitement de consolidation de deux semaines au moins a été suivie du retour des symptômes objectifs et subjectifs dans un délai variant entre 18 heures et sept jours, les phénomènes articulaires se rétablissant aussi intenses qu'avant la mise en oeuvre du traitement ; mais la reprise de celui-ci a, chaque fois, amélioré les malades au point de pouvoir les entretenir avec la dose faible de consolidation.

BOLAND vient de comparer, pour un même effet thérapeutique, les doses d'hydrocortisone et de prednisone avec chaque fois un rapport de l'ordre de 1 pour 4 ; autrement dit, pour atteindre au même effet thérapeutique, il faut une dose d'hydrocortisone quadruple de celle de la prednisone.

Mais cet auteur pense que pour affirmer la supériorité de l'action anti-inflammatoire d'un produit sur un autre, il ne suffit pas de constater que la dose nécessaire à obtenir l'effet clinique maximum est plus faible avec le produit le plus actif. La vraie supériorité thérapeutique, dans des indications aussi chroniques que celles qui nous occupent ici, la polyarthrite chronique évolutive, il faut également obtenir un schéma pratique de traitement continu d'entretien.

BOLAND a cherché à préciser ce point chez 141 malades en utilisant selon trois groupes différents la prednisone, la prednisolone et l'hydrocortisone, en traite-

ments prolongés ininterrompus. Dans un premier groupe de malades, comportant 32 sujets non encore traités par les stéroïdes, ou au moins pas traités récemment par eux, avec trois degrés de gravité de la maladie et des antécédents rhumatismaux remontant à sept ans en moyenne, les nouveaux stéroïdes ont été utilisés, selon le plan désormais classique des trois phases : traitement d'attaque visant à supprimer les symptômes, phase de réduction des doses, enfin traitement d'entretien à doses minima. On a cherché à ne pas obtenir dès le début des effets spectaculaires avec des doses excessives, car l'expérience a montré avec les premiers corticostéroïdes que les effets étaient beaucoup plus appréciables lorsque l'amélioration se produisait progressivement. Après une période de tâtonnements, BOLAND est arrivé à la dose quotidienne initiale de 20 mg par jour environ pour les cas graves, de 15 à 17 mg,50 pour les cas moyennement sévères, et de 10 à 12 mg,50 pour les cas modérés. Puis ces doses ont été progressivement réduites aux taux d'entretien. L'amélioration a été immédiate et durable, en tous points comparable à ce que l'on obtient avec des doses triples ou quadruples de cortisone ou d'hydrocortisone. L'amélioration objective était très apparente en deux à quatre jours et souvent cette première phase d'attaque, de suppression des symptômes était terminée en deux à six semaines. Avec les doses réduites, un taux d'amélioration satisfaisante a été maintenu pendant six à neuf mois chez 19 des 32 malades traités (soit une proportion de 59 %). Le maximum d'effet doit être atteint à la fin du deuxième mois, et si au-delà de cette date le traitement d'attaque doit être poursuivi, parce que l'amélioration obtenue n'est pas suffisante,

on peut prédire que l'effet total ne sera pas optimum. Dans 8 des 32 cas, la maladie a continué à évoluer au cours même du traitement, ce qui doit être considéré comme la cause des cinq échecs complets.

Quant aux incidents thérapeutiques, ils ont été notés très fréquemment, chez 29 des 32 malades, soit une proportion de 91 % des cas ; généralement ces manifestations ont été minimales, transitoires, cédant aux mesures appropriées. Ces accidents ont été très comparables à ceux qui sont observés au cours du traitement cortisonique. Sur 32 malades, en effet, nous relevons :

- trois fois des oedèmes ;
- dans aucun cas de l'hypertension artérielle ;
- dans trois cas, une augmentation pondérale excessive ;
- dans 24 cas, une face lunaire ;
- dans 5 cas, des troubles vasomoteurs,
- dans 17 cas, des bourrelets graisseux ;
- dans 12 cas, de l'hypertrichose ;
- aucun cas d'acné ;
- dans 9 cas des lésions ecchymotiques ;
- dans 1 cas de la glycosurie ;
- dans 1 cas des stries ;
- dans 3 cas, des réactions nerveuses ;
- dans 5 cas des complications ulcéreuses.

Nous reviendrons sur ces deux dernières complications. Etudions maintenant le comportement de 39 malades antérieurement traités par l'hydrocortisone avec d'ailleurs succès, et mis ultérieurement à la prednisone. De doses d'entretien de 40 mg d'hydrocortisone, ces malades ont passé à une dose de 10 mg de prednisone. L'amélioration s'est poursuivie dans 38 cas sur 39 avec quatre fois une nette modification

en mieux de l'état ; dans quatre autres cas, l'amélioration progressive a été telle qu'elle a permis la diminution graduée de la dose suivie de la cessation complète du traitement. Dans un seul cas, il a fallu interrompre le traitement à la suite de l'apparition d'une thrombophlébite sévère des vaisseaux profonds d'un membre inférieur.

Ici encore, quelques incidents ont été notés. Chez ces malades, un traitement antérieur par hydrocortisone avait été pratiqué pendant une moyenne de vingt mois, avec des manifestations toxiques dans 69 % des cas. Cependant ces incidents ont toujours été mineurs et ne se sont jamais opposés à la poursuite du traitement. Avec la prednisone, chez ces mêmes malades la proportion des incidents a été de 77 pour 100 à la suite d'une cure poursuivie de six à neuf mois. Cette légère supériorité de fréquence doit être attribuée à la prolongation du traitement ; une proportion égale aurait sans doute été observée avec l'hydrocortisone si celle-ci avait été administrée aussi longtemps que la prednisone.

On notera chez les malades traités successivement par la cortisone et par la prednisone, à des doses d'action antirhumatismale équivalente, que certaines complications ne se retrouvent pas avec la même fréquence et la même intensité lorsque la seconde hormone est substituée à la première : ceci en particulier concerne la rétention hydrique et l'hypertension artérielle, beaucoup moins fréquentes avec la prednisone qu'avec la cortisone. On voit diminuer, voire disparaître, les oedèmes cortisoniques lorsque le malade est mis à la prednisone. Par contre, les troubles

vasomoteurs, les lésions cutanées ecchymotiques, les manifestations digestives, sont plus fréquents avec la prednisone, et aussi plus accusés qu'ils n'étaient avec la cortisone. Ces lésions cutanées à type d'ecchymose occupent surtout les avant-bras, les mains, les extrémités inférieures. Elles sont rarement observées chez les malades cortisonés et sont apparues chez 7 des 39 malades de BOLAND. Les troubles dyspeptiques, notés une fois au cours de la cortisonothérapie, sont apparus chez 6 autres malades au cours du traitement par prednisone.

Citons enfin un groupe de malades n'ayant pas suffisamment bénéficié de l'hydrocortisone et soumis ensuite à la prednisone par BOLAND. L'hydrocortisone avait été administrée chez ces 70 malades pendant une moyenne de dix-neuf mois sans discontinuer. Certes, des périodes d'amélioration avaient été obtenues, mais le palier atteint n'était pas suffisant, et surtout ces améliorations ne s'étaient pas maintenues, malgré la poursuite du traitement, ceci en particulier parce que les manifestations d'intolérance avaient nécessité une réduction des doses, parce que l'administration prolongée de l'hormone cessait de provoquer une réponse favorable, enfin parce que la maladie avait continué à évoluer et à s'aggraver au cours même de la thérapeutique. La substitution à l'hydrocortisone de la prednisone a entraîné une amélioration immédiate dans 58 cas sur 70 et cela en deux à six jours ; en deux semaines, la moitié des malades avait atteint un état d'amélioration satisfaisant. Après six à neuf mois, 50 % des malades étaient considérés comme améliorés au maximum de ce que l'on pouvait espérer. Neuf fois le traitement dut être interrompu, par mauvaise tolérance,

par résultat insuffisant. Aucun malade de ce groupe n'a atteint la rémission clinique. En se prolongeant, le traitement montre un déclin du taux des résultats heureux ; 69 % au bout de deux mois, mais 47 % au bout de six et neuf mois.

Des essais cliniques de substitution d'hormones, ont montré que l'amélioration perdue à la suite d'un traitement hydrocortisonique prolongé pouvait être regagnée par l'emploi de prednisone. Inversement, les effets épuisés de la prednisone n'ont pas été regagnés par l'hydrocortisone.

Pour obtenir un niveau élevé d'amélioration, on a utilisé dans ce groupe des doses de prednisone calculées, pour l'effet anti-rhumatismal recherché, plus fortes que celles de l'hydrocortisone. La dose d'entretien du nouveau stéroïde dépassait de 5 mg la dose calculée pour correspondre à l'effet de 20 mg d'hydrocortisone. Au remplacement de l'hydrocortisone par la prednisone, des incidents thérapeutiques sont survenus chez 63 des 70 malades, ce que l'on peut expliquer par la longue durée du traitement hydrocortisonique antérieur, en moyenne 19 mois, à la forte proportion d'atteintes sévères parmi ce groupe, à l'emploi de doses fortes. Certaines manifestations présentes pendant le traitement par hydrocortisone diminuèrent ou disparurent, tandis que de nouveaux symptômes apparaissaient avec la prednisone. Ici encore, les oedèmes et les élévations tensionnelles régressèrent ou disparurent, alors que les signes cutanés et les troubles vasomoteurs apparaissaient.

La plupart des incidents thérapeutiques observés avec la prednisone restent mineurs et n'obligent pas à cesser le traitement. Cependant ont été signalées des complications ulcéreuses d'une part, des manifestations psychiques d'autre part, sur lesquelles il nous faut attirer l'attention.

Les manifestations digestives se bornent généralement à une sensation épigastrique vague mais pénible, mais aussi il est fréquent de noter une augmentation de l'appétit. BOLLET vient de rapporter trois cas d'ulcère duodénal apparu chez des malades traités par prednisolone, complication qui avait été également signalée avec la cortisone, mais qui semble exceptionnelle. Chez deux de ces trois malades, des examens radiologiques du tractus gastro-intestinal en avaient montré l'intégrité. A la suite du traitement, des images ulcéreuses indubitables ont été observées. L'indication du traitement hormonal avait été chaque fois une polyarthrite progressive. Or il apparaît que ces accidents ulcéreux ne surviennent que chez les malades traités pendant de très longues périodes de temps, et encore avec une faible fréquence. BUNIM sur 71 malades traités pendant 6 à 48 mois relève 5 ulcères, ENGLEMAN sur 56 cas en note 2 après des traitements par cortisone et ACTH de 4 à 38 mois ; sur 44 traitements, par cortisone, FREYBERG note un cas d'ulcère, WEST 2 sur 6 cas, DEMARTINI, quatorze cas sur 80, HOLBROOK, 10 cas sur 200, COPEMAN 2 cas sur 20, BOLLET sur 18 cas traités cette fois par prednisone, relève trois cas d'ulcère, dont deux certainement en rapport avec l'hormonothérapie.

Quant aux complications psychiques, elles semblent rares et minimes, plus rares et plus minimes que celles qui ont été observées avec la cortisone et l'ACTH.

-;-

CONCLUSIONS

-:-

I.- Avec la cortisone, puis l'A.C.T.H., la thérapeutique antirhumatismale s'enrichit de moyens puissants susceptibles de faire régresser des affections telles que la polyarthrite chronique évolutive, jusque là au-dessus des ressources de nos moyens médicaux. Cependant, des lacunes persistaient dans les résultats de la corticothérapie surrénale, nées surtout des faits d'intolérance nécessitant l'arrêt du traitement obligatoirement prolongé dans ces affections chroniques.

II.- On comprend alors que chimistes, biologistes et cliniciens aient poursuivi leurs recherches dans ce domaine. L'hydrocortisone offrait sur la cortisone des avantages certains. Tout récemment, une modification de la structure chimique des corticostéroïdes donnait la prednisone, qui apparut, lors des premiers essais expérimentaux et cliniques, comme particulièrement intéressante.

III.- En effet, à action antirhumatismale égale, mesurée à l'aide de divers critères conventionnels objectifs et subjectifs, il apparut que la dose effi-

cace de prednisone peut être environ le quart de celle de la cortisone, sa toxicité poids pour poids lui étant notablement inférieure. En particulier, dans son mode d'action, le nouveau corticostéroïde paraît surtout freiner l'hypophyse et par là les glandes endocrines qui sont sous sa domination ; mais la prednisone, à l'inverse de la cortisone, de l'hydrocortisone et de l'A.C.T.H. ne provoque pas de rétention hydrosaline. Les restrictions diététiques sont à peine nécessaires, et en tout cas moins sévères.

IV.-- En pratique rhumatologique enfin, la prednisone compte à son actif de beaux résultats dans les polyarthrites chroniques évolutives, à traiter par une dose d'attaque de suppression suivie de doses d'entretien. La comparaison chez un même malade des différents stéroïdes paraît en faveur de la prednisone. Les incidents sont nombreux avec cette dernière, mais généralement très minimes, et par conséquent compatibles avec la poursuite du traitement. Cependant, des complications ulcéreuses, un effet sur le métabolisme calcique, l'apparition quasi-inévitable d'un état d'hypercorticisme, commandent une surveillance très étroite des malades. L'avenir nous dira si la supériorité actuellement signalée de la prednisone sur la cortisone, l'hydrocortisone et l'ACTH devra être considérée comme indiscutable, et dans quelles indications le nouveau corticostéroïde devra être préféré aux hormones corticosurrénales ou corticotropes désormais classiques.

Vu :
Le Président :
signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : JEAN SARRAILH

- VII -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- C.B. BALLABIO, G. SALA
Effets cliniques de la prednisone
(metacortandracin) et de la 9-alpha-
fluoro-hydrocortisone
IIIème Réun. Endocrinol. Franç.
Bruxelles juin 1955
- E.W. BOLAND
Prednisone and prednisolone therapy
in rheumatoid arthritis. Clinical
evaluation based on continuous ob-
servations for periods of six to nine
months
Journ. Am. Med. Assoc. CLX p. 613-621
25 fév. 1956
- A.J. BOLLET, R.L. BLACK, J.J. BUNIM
Major undesirable side effects resul-
ting from Prednisolone and Prednisone
Journ. Am. Med. Assoc. CLVIII p. 459-
463 11 juin 1955
- F. DEMARTINI
Comparative effects of Prednisone
and Cortisone
Journ. Am. Med. Assoc. CLVIII p. 1505
27 août 1955

C. CAVALIERO, G. SALA

Effets biologiques de la prednisone
(metacortandracin) et de la 9-alpha-
fluorohydrocortisone
IIIème Réun. Endocrin. Fr. Bruxelles
juin 1955

L. de GENNES, B. MATHIEU de FOSSEY

Un nouveau corticostéroïde : la méta-
cortandrachine
Presse Méd. LXIII p. 1270-1273 1er
oct. 1955

J.R. DORDICK, E.J. GLUCK

Preliminary clinical trials with pred-
nisone (merticorten) in rheumatic
diseases : comparative antirheumatic
potency, metabolic activity and hor-
monal properties
Journ. Am. Med. Assoc. CLVIII p. 166-
170 21 mai 1955

H.L. HERTZOG

New antiarthritic steroids
Science CXXI p. 176 4 fév. 1955

H.M. MARGOLIS, J.H. BARR Jr., B.L. STOLZER,
C.H. EISENBEIS jr. et E.W. MARTZ jr.

Effects of prednisone (Meticorten) on
manifestations of rheumatic arthritis.
Report of early clinical observations
Journ. Am. Med. Assoc. CLVIII p. 454-
458 11 juin 1955

M. PESTEL

Deux nouveaux stéroïdes de synthèses :
la prednisone et la prednisolone
Presse Méd. LXIII p. 1179 10 sept.
1955

TABLE DES MATIERES

--:-

	Pages
I.- Introduction.....	11
II.- Etude chimique.....	16
III.- Etude pharmacologique.....	19
IV.- Mode d'action.....	25
V.- Applications thérapeutiques et résultats.....	28
VI.- Conclusions.....	42
VII.- Bibliographie.....	45

--:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

